AUS DER INNEREN ABTEILUNG DES MARTIN-LUTHER-KRANKENHAUSES BERLIN, DIREKTOR: PROF. DR. FRITZ MUNK

DAS VERHALTEN DES KOLLOID-OSMOTISCHEN (ONKOTISCHEN) DRUCKES IM VERLAUFE VON LEBERERKRANKUNGEN

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

AN DER

FRIEDRICH WILHELMS-UNIVERSITÄT
ZU BERLIN

VORGELEGT VON

VALENTIN KELLERMANN
AUS MOSKAU

TAG DER PROMOTION: 1. APRIL 1937

DRUCK DER UNIVERSITÄTSDRUCKEREI H. STÜRTZ A.G., WÜRZBURG

M 13

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. *Siebeck*

Referent: Prof. Dr. *F. Munk*

Korreferent: Prof. Dr. *v. Bergmann*

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderdruck aus „Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin"
Bd. 100, Heft 3.

Meinen lieben Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535726_0093

(Aus der inneren Abteilung des Martin-Luther-Krankenhauses Berlin
[Direktor: Prof. Dr. *Fritz Munk*].)

Das Verhalten des kolloidosmotischen (onkotischen) Druckes im Verlaufe von Lebererkrankungen[1].

Von

Valentin Kellermann.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 8. Januar 1937.)

Die vorliegenden Untersuchungen beschäftigen sich mit der Frage, wie sich der kolloidosmotische Druck (K.o.D.) des Serums bei Krankheiten verhält, die primär oder sekundär mit einer manifesten Parenchymschädigung der Leber einhergehen. Entsprechend der Abhängigkeit des K.o.D. des Serums von den Serumeiweißkörpern reiht sich diese Arbeit in jenes Forschungsgebiet ein, das sich mit den Veränderungen des Bluteiweißbildes bei Leberschädigungen beschäftigt. Besonders in den letzten Jahren haben sich zahlreiche Forscher mit dieser Frage befaßt und sind im allgemeinen zu übereinstimmenden Ergebnissen gekommen.

G. Pennetti, V. Henriques und *U. Claussen, Fiessinger, Noël* und *St. Gothié* und *K. Takashata* fanden, daß nach Choledochusunterbindungen bzw. nach Anlegen einer *Eck*schen Fistel die Albumine im Serum recht stark abnehmen (bis zu 45%), während die Globuline gleichbleiben oder eher etwas zunehmen, so daß der Albumin-Globulin-Quotient kleiner wird. Auch am klinischen Material konnten diese Resultate von anderen Autoren bestätigt werden. *Michele Maggio* fand in jedem Falle von Hepatitis chronica mit Ascites und Ödemen Albuminverminderung und gibt an, daß diese Verschiebungen des Bluteiweißbildes zur Prognosestellung herangezogen werden können. Zu demselben Ergebnis kamen auch *A. Cionini* und *M. Raffaele*.

Zwischen dem Serumeiweißbild und dem K.o.D. besteht eine enge Beziehung. Denn der K.o.D. ist als osmotischer Druck in erster Linie abhängig von der in der Lösung suspendierten Teilchenzahl. Ist also das Serumeiweißbild nach der feindispersen Phase hin verschoben, d. h., ist die Teilchenzahl im Serum größer, so muß auch ein höherer K.o.D. erwartet werden. Besteht eine Verschiebung nach der grobdispersen Phase, so muß umgekehrt der K.o.D. infolge der geringeren Teilchenzahl kleiner werden. (Es kann im Rahmen dieser Arbeit nicht auf alle theoretischen Einzelheiten eingegangen werden. Wir verweisen daher auf die ausführliche Arbeit von *P. Meyer* über den K.o.D. biologischer Flüssigkeiten.)

G. v. Farkas und *P. Govaerts* untersuchten eingehend den K.o.D. der einzelnen Eiweißfraktionen. Während sich das Fibrinogen als gröbstdisperse Phase praktisch als völlig unwirksam erwies, fanden beide Autoren übereinstimmend,

[1] Inaug.-Diss. der Med. Fakultät Berlin.

daß die Albumine eine weitaus größere kolloidosmotische Wirksamkeit entfalten als die Globuline. *G. v. Farkas* fand pro Prozent Albumin einen K.o.D. von 68 mm, pro Prozent Globulin von nur 25 mm Wassersäule. *Govaerts* kommt zu noch größeren Unterschieden. Er findet einen Druck von 75 mm Wassersäule pro Prozent Albumin und nur 19 mm pro Prozent Globulin. In neuester Zeit berichtigte *G. v. Farkas* seine früheren Ergebnisse derart, daß zur Berechnung des K.o.D. aus einer Albumin-Globulinmischung die Prozentzahl der Albumine mit 79, die der Globuline mit nur 13 zu multiplizieren sei. Es liegt daher nahe, daß Änderungen der Albuminmenge eine weit größere Beeinflussung des K.o.D. nach sich ziehen müssen, als Änderungen der Globulinmenge.

Der Eiweißgehalt und die Zusammensetzung des Serums weisen beim klinisch gesunden, durch konstitutionelle Momente bedingt *(Storz* und *Schlungbaum)*, größere Unterschiede auf. Auch der K.o.D. ist dementsprechend bei einzelnen Individuen nicht einheitlich hoch, so daß ein Normalwert nicht angegeben werden kann. Es werden jedoch von fast allen Untersuchern annähernd gleiche Grenzwerte angegeben, nämlich zwischen 300 und 400 mm Wassersäule. Die von diesen Zahlen abweichenden Angaben beruhen wahrscheinlich auf Verschiedenartigkeit der Methodik.

Methodik. Wir haben *unsere Messungen* nach der *Methode von A. Krogh* ausgeführt, und zwar mit Kollodiumsäckchen. Die Genauigkeit der Methode wird von *A. Krogh* selbst mit 10 mm Wassersäule angegeben. Wir haben uns von der Zuverlässigkeit der Methode in der Weise überzeugt, daß wir das Serum einer Versuchsperson *gleichzeitig in zwei Apparaten* ansetzten. Die gefundenen Werte wurden untereinander verglichen.

In der folgenden *Tabelle 1* sei aus dieser Untersuchungsreihe, die insgesamt *150* Untersuchungen umfaßt, der Raumersparnis halber nachstehend nur *ein kleiner Ausschnitt* angeführt. Die teilweise auffallend niedrigen Werte in unserer Tabelle 1 sind darauf zurückzuführen, daß zu diesen Untersuchungen auch zahlreiche pathologische Fälle verwandt wurden.

Tabelle 1.

Nr.	Lfd. Nr.	Name	Datum	1. Apparat	2. Apparat	Durchschnitt
1	131	O. B.	6. 3.	406	412	409
2	132	F. F.	6. 3.	385	383	384
3	133	O. Bl.	9. 3.	211	215	213
4	134	W. L.	9. 3.	246	275	261
5	135	E. B.	9. 3.	370	364	367
6	136	E. H.	9. 3.	254	263	259
7	137	M. P.	10. 3.	160	174	167
8	138	O. W.	10. 3.	243	248	246
9	139	R. A.	10. 3.	268	263	266
10	140	O. H.	10. 3.	334	333	334
11	141	O. J.	11. 3.	300	305	303
12	142	W. H.	12. 3.	366	372	369

Die meist geringfügigen Differenzen, die sich aus 2 Messungen desselben Serums ergeben, haben verschiedenartigste, rein technische Ursachen, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann. Wir haben bei unseren Untersuchungen noch Ergebnisse gewertet, die um 15 mm voneinander differierten, d. h. die Fehlerbreite für den Durchschnittswert betrug maximal + oder — 7,5 mm. Traten größere Unterschiede auf, wie z. B. im Fall 4 der

Tabelle 1, so haben wir die Ergebnisse nicht gewertet. Die Genauigkeit der Messung ist für klinische Zwecke vollkommen ausreichend, insbesondere da die täglichen Schwankungen des K.o.D. die Fehlergrenzen der Messung erheblich überschreiten.

Die *Blutentnahme* wurde stets am nüchternen Patienten morgens früh um dieselbe Zeit vorgenommen, um gleiche Versuchsbedingungen zu haben. Wir haben darauf ganz besonderen Wert gelegt, da durch Untersuchungen von *R. Richter* in jüngster Zeit gezeigt werden konnte, daß die Schwankungen des K.o.D. im Laufe eines Tages bei derselben Versuchsperson doch erheblich größer sind, als bisher angenommen wurde.

An einem Krankengut von *120* klinisch gesunden Personen konnten wir mit dieser Methode *Normalwerte* finden, die *zwischen 300* und *400 mm Wassersäule* liegen. Diese Zahlen entsprechen völlig denen früherer Untersucher (*Sörensen, Verney, Krogh* und *Nakazawa, Greppi, Kylin, P. Meyer* u. a.). Die Durchschnittswerte für Männer lagen etwas höher, bei 360 mm, für Frauen bei 335 mm Wassersäule.

Nachdem in diesen Vorversuchen die Zuverlässigkeit der Methode von uns erprobt worden war, wurde sie an einem verschiedenartigen klinischen Krankengut mit besonderer Berücksichtigung der Leberkrankheiten angewandt. Wir geben in der *Tabelle 2* einen Ausschnitt aus dieser Untersuchungsreihe, die insgesamt *250* Untersuchungen umfaßt. Die Reihenfolge in Tabelle 2 wurde nach der Höhe des K.o.D. vorgenommen. Diese Anordnung haben wir gewählt, um einen besseren Überblick darüber zu bekommen, ob sich für das Verhalten des K.o.D. bei Leberkrankheiten irgendwelche Gesetzmäßigkeiten zeigen, und wie sich dieser zum K.o. D. bei anderen Krankheiten verhält.

In der *Tabelle 2* sind *sämtliche von uns beobachteten Fälle mit einer nachweisbaren Leberschädigung* aufgeführt. Von laufenden Untersuchungen desselben Falles haben wir den jeweils tiefsten Wert eingeordnet. Im übrigen haben wir in Tabelle 2 fast alle Untersuchungsergebnisse aufgenommen, die sich im Bereiche des Pathologischen, d. h. unter 300 mm Wassersäule befinden. Von den Werten, die über 300 mm Wassersäule liegen, und die den weitaus größten Anteil in unserer Untersuchungsreihe darstellen, haben wir aus Gründen der Raumersparnis nur einige wenige Stichproben anführen können.

Betrachtet man genauer unsere Tabelle 2, so findet man darin eine *auffällige Gesetzmäßigkeit*. Die Diagnosen, die zu den unter 300 mm liegenden Werten gehören, stellen ganz bestimmte Krankheitsgruppen dar. *Zur ersten Gruppe* gehören *Krankheiten*, die *mit pathologischen Wasseransammlungen im Körper* einhergehen, sei es als Ödem, Ascites oder Pleuratranssudat. Ätiologisch handelt es sich dabei vor allem um Nephrose, akute Glomerulonephritis und Kreislaufinsuffizienzen. Die *zweite Gruppe hat als Charakteristicum eine Leberschädigung*, die entweder als Lebercirrhose mit oder ohne Ascites und Ödeme den schwersten Grad

Tabelle 2.

Nr.	K.o.D. in mm	Name	Lfd. Nr.	Diagnose	Bemerkungen
1	124	M. P.	65	Lipoidnephrose	Ödeme
2	156	M. K.	325	Lebercirrhose	Ascites, Ödeme
3	167	K. G.	403	Lebercirrhose	Ascites, Ödeme
4	169	O. B.	175	Verschlußikterus	Ascites, Ödeme
5	176	O. H.	63	Akute Glomerulonephritis	Ödeme
6	185	H. B.	273	Verschlußikterus	Ascites, Ödeme
7	190	P. R.	304	Akute Glomerulonephritis	Ödeme
8	192	G. K.	512	Lebercirrhose	Ascites, Ödeme
9	194	G. R.	508	Nephrose	Keine Ödeme!
10	201	M. S.	433	Verschlußikterus	
11	211	F. Z.	348	Lebercirrhose	
12	217	C. H.	446	Ikterus	Melanosarkom-metastasen in der Leber
13	223	F. F.	96	Akute Glomerulonephritis	Ödeme
14	225	W. R.	430	Verschlußikterus	Carcinom
15	228	M. G.	388	Verschlußikterus	Gallensteine
16	232	R. S.	7	Lebercirrhose	
17	232	G. V.	395	Ikterus	Melanosarkom-metastasen der Leber
18	244	W. O.	465	Icterus simplex	
19	244	R. A.	126	Kreislaufinsuffizienz	Ödeme
20	246	H. S.	449	Biliäre Cirrhose	
21	246	O. W.	138	Kreislaufinsuffizienz	Ödeme
22	254	M. L.	327	Icterus simplex	
23	258	H. S.	479	Icterus simplex	
24	259	E. H.	136	Sepsis	Ikterus
25	260	M. B.	436	Icterus simplex	
26	261	H. F.	380	Icterus simplex	
27	261	M. S.	144	Pankreascarcinom, Leber-metastasen	Ascites, Ödeme, Ikterus
28	266	M. G.	60	Kreislaufinsuffizienz	Ödeme
29	266	O. H.	503	Hypertrophisches Stadium der Lebercirrhose	
30	276	J. v. W.	352	Pankreascarcinom	Kachexie
31	289	A. M.	477	Icterus simplex	
32	295	G. P.	504	Icterus simplex	
33	297	M. R.	288	Ischias	
34	301	H. S.	451	Icterus simplex	
35	301	C. S.	454	Icterus simplex	
36	302	W. J.	141	Kreislaufinsuffizienz	Ödeme
37	307	F. F.	225	Kreislaufinsuffizienz	Ödeme
38	310	I. G.	326	Lymphatische Leukämie	
39	315	B. B.	4	Bronchitis	
40	319	G. K.	98	Multiple Sklerose	
41	321	R. R.	322	Cholelithiasis	Ikterus, inkom-pletter Ver-schluß
42	326	A. B.	341	Schrumpfniere	
43	330	W. H.	330	Polycythämie	
44	332	S. L.	177	Cystopyelitis	
45	342	A. E.	195	Ulcus duodeni	
46	346	J. B.	66	Ulcus duodeni	
47	355	A. K.	197	Essentielle Hypertonie	
48	360	E. D.	254	Myeloische Leukämie	

Tabelle 2 (Fortsetzung).

Nr.	K.o.D. in mm	Name	Lfd. Nr.	Diagnose	Bemerkungen
49	367	E. B.	135	Ulcus duodeni	
50	369	W. H.	142	Allergisches Ekzem	
51	376	K. G.	101	Ischias	
52	386	H. B.	145	Ulcus duodeni	

einer Leberinsuffizienz repräsentiert, oder die durch einen mehr oder weniger lange anhaltenden manifesten Ikterus gekennzeichnet war. Latente Hepatopathien, deren Vorhandensein lediglich durch feinere Leberfunktionsprüfungen zu ergründen ist, haben wir im Rahmen dieser Arbeit noch nicht berücksichtigt.

Das interessante Verhalten des K.o.D. bei Nephrose und akuter Glomerulonephritis mit Ödemen im Sinne einer Senkung desselben, hat bereits die Aufmerksamkeit zahlreicher Untersucher auf sich gelenkt (*Schade* und *Claussen, E. Kylin, P. Meyer, Iversen* und *Nakazawa, Malkin, E. Barath, St. Rusznyak* u. a.). Dieses Verhalten wird auch von den meisten in einen ursächlichen Zusammenhang mit der Entstehung der pathologischen Wasseransammlungen bei diesen Krankheiten gebracht. Auch bei Lebercirrhosen mit Ascites haben bereits *Achard, Grigaut* und *Codounis* und besonders *Pellegrini* den K.o.D. gemessen und diesen in jedem Falle erniedrigt gefunden. Diese Angaben wurden auch von *P. Meyer* bestätigt. Für die große Fülle der übrigen Hepatopathien mit reversiblen Leberschädigungen liegen in der Literatur nur spärliche und zum Teil sich stark widersprechende Angaben vor.

In unserer Tabelle 2 finden wir *in allen Fällen von klinisch eindeutigen Leberschädigungen* eine *deutliche, häufig weit unter die Grenzen der Norm reichende Senkung des K.o.D.* Aber auch viele Fälle, die den Bereich des Normalen noch nicht verlassen haben, bedeuten noch keineswegs einen Ausfall aus dieser Regel. Wenn man sich vor Augen hält, daß für einen normalen K.o.D. so weite Grenzen gesetzt sind, die wahrscheinlich von der Konstitution abhängig sind, so ist es ohne weiteres ersichtlich, daß im Falle einer Erkrankung ein noch im Bereich des Normalen befindlicher Wert des K.o.D. für das betreffende Individuum bereits eine starke Senkung darstellen kann. An einem praktischen Beispiel würde das etwa so aussehen: Ein Patient, dessen K.o.D. in gesunden Tagen durchschnittlich 400 mm beträgt, erkrankt an einem Icterus simplex, in dessen Verlaufe der K.o.D. auf etwa 320 mm absinkt. Der Wert 320 mm befindet sich nun zwar innerhalb der von uns angegebenen Grenzen der Norm, ist aber für den betreffenden Patienten deutlich erniedrigt. Daraus erhellt die Tatsache, daß eine einzige Messung des K.o.D. unter Umständen nichts über den augenblicklich wahren Zustand auszusagen vermag. Wir haben uns deswegen bemüht, besonders

in allen den Fällen, die eine baldige Verschlechterung oder Besserung der Leberfunktion erwarten ließen, den K.o.D. in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren. Zahlreiche der in Tabelle 2 zusammengestellten Resultate entstammen solchen Reihenuntersuchungen.

Im folgenden möchten wir unsere Untersuchungsergebnisse über das *Verhalten des K.o.D. im Verlaufe von einzelnen Lebererkrankungen* betrachten. Wir beginnen mit der Krankheit, bei der die funktionelle Insuffizienz des Organs am deutlichsten in Erscheinung tritt, mit der *Lebercirrhose*. Die Ergebnisse unserer Untersuchungen können die Angaben früherer Untersucher (s. oben), daß hierbei eine bedeutende Herabsetzung der K.o.D. sich findet, vollauf bestätigen. Sie können sie sogar insofern erweitern, als wir in den 4 von uns beobachteten Fällen von Cirrhosis hepatis ohne pathologische Wasseransammlungen ebenfalls eine starke Herabsetzung des K.o.D. fanden (vgl. Tabelle 2, Fall 11, 16, 20 und 29). Einige Fälle wurden über mehrere Wochen hindurch beobachtet, und der K.o.D. dabei mehrfach bestimmt. In *Tabelle 3, 4 und 5* sind die *Untersuchungsergebnisse von 3 Krankheitsfällen dieser Art* zusammengestellt.

1. M. K. *(Tabelle 3).* Seit 3 Jahren zunehmende Magenbeschwerden, meist als lästiges Völlegefühl empfunden. Widerwillen gegen die meisten Speisen. Anfangs beträchtliche Gewichtsabnahme. Zuletzt bei plötzlich stark zunehmendem Leibumfang Gewichtszunahme. Bei der Krankenhausaufnahme am 15. 5. 36 hochgradiger Ascites und Ödeme der unteren Extremitäten und des Scrotums. Takata-Reaktion sehr stark positiv. Nach Ausschluß anderer Möglichkeiten Diagnose: *Lebercirrhose.* Nach zweimaliger Ascitespunktion und einer streng durchgeführten Obstsaftkur Einsetzen einer stark überschießenden Diurese. Am 23. 6. Entlassung in subjektiv und objektiv verhältnismäßig gutem Zustande.

Tabelle 3 (M. K.).

Datum	K.o.D. in mm	Datum	K.o.D. in mm
20. 5.	168	12. 6.	170
29. 5.	165	18. 6.	150
4. 6.	156	23. 6.	169

Tabelle 4 (K. G.).

Datum	K.o. D. in mm	Datum	K.o. D. in mm
8. 7.	194	28. 7.	170
15. 7.	167	4. 8.	174

Tabelle 3 zeigt, daß die *Werte des K.o.D.* während der ganzen Beobachtungszeit *außerordentlich niedrig* lagen. Auffällig ist die geringe Differenz der Werte untereinander, die ganz entgegengesetzt den Erfahrungen bei anderen Ödemkrankheiten auch nach Ausschwemmung der Ödeme genau so niedrig blieben. Ganz ähnlich liegen auch die Verhältnisse beim 2. Fall.

2. G. K. *(Tabelle 4).* Seit 5 Wochen zunehmender Leibumfang, Atemnot, Schwellung der Beine. Bei der Aufnahme Somnolenz, hochgradiger Ascites, Takata-Reaktion stark positiv. Mehrfache Bauchpunktionen. Trotz Behandlung mit Diuretica und Obstsaftkur keine ausreichende Wasserausscheidung zu erzielen. Die *außerordentlich niedrigen Werte für den K.o.D.* sind in *Tabelle 4* wiedergegeben. Die Ähnlichkeit der Tabelle 3 und 4 ist nicht zu verkennen.

3. H. St. *(Tabelle 5). Diagnose:* Hypertrophisches Stadium der Lebercirrhose mit großer, glatter Leber und starker Milzvergrößerung. Seit mehreren Wochen

Schwäche, Mattigkeit, subfebrile Temperaturen, Druck im Oberbauch. Intermittierend auftretender Ikterus. Bei der Krankenhausaufnahme sehr stark ikterisch. Leber fast bis zum Nabel reichend mit glatter Oberfläche und plumpem Rand. Milz deutlich vergrößert. Kein Ascites. Gelegentlich subfebrile Temperaturen. Im Urin Bilirubin positiv, Urobilinogen vermehrt. Erythrocytenresistenzbestimmung ergab normale Werte. Takata-Reaktion sehr stark positiv. Nach 6wöchiger Behandlung Besserung des subjektiven Befindens. Objektiver Befund nicht wesentlich verändert. Lediglich der manifeste Ikterus ist fast völlig verschwunden; auch geringe Verkleinerung von Leber und Milz. Der *K.o.D.*, den wir in dieser Zeit 7mal gemessen hatten, erreichte keine so niedrigen Werte, wie wir sie bei den atrophischen Stadien der Lebercirrhosen gesehen hatten, wies aber während der ganzen Beobachtungszeit auch nur geringe Änderungen auf. Immerhin ist eine *deutliche Erniedrigung* offensichtlich. Diese relativ geringe Senkung des K.o.D. ist sicher darauf zurückzuführen, daß im hypertrophischen Stadium der Lebercirrhosen der Funktionsausfall noch nicht allzu groß ist. In der nebenstehenden Tabelle 5 die gefundenen Werte.

Tabelle 5 (H. St.).

Datum	K.o.D. in mm	Datum	K.o.D. in mm
30. 7.	290	21. 8.	279
6. 8.	288	27. 8.	283
10. 8.	277	4. 9.	292
14. 8.	246		

Noch interessanter gestaltet sich die laufende Untersuchung von Krankheitsfällen mit *reversibler Leberschädigung,* weil hier der Einfluß des Leberschadens auf den K.o.D. direkt vor Augen geführt wird durch Messung desselben in verschiedenen Stadien der Erkrankung. Dem Zufall verdanken wir auch einige Beobachtungen, in denen uns die Messung des K.o.D. sogar *vor* Beginn der eigentlichen Krankheit gelungen war. Hier stellte sich der Choledochusverschluß, der die Cholostase und damit die Leberschädigung auslöste, während der Beobachtung in unserer Klinik ein. Bei allen von uns über längere Zeit hindurch beobachteten Kranken sahen wir *bei fortschreitender Leberschädigung eine Erniedrigung des K.o.D.* eintreten, *bei klinischer Besserung eine Zunahme desselben.* Manchmal wurden so niedrige Werte erreicht, daß Ascites und Ödeme auftraten, die in diesem Falle sicher der Theorie von *H. Schade* entsprechend lediglich durch Überwiegen des hydrostatischen Druckes in den Capillaren über den stark erniedrigten K.o.D. entstanden zu denken sind. Wir geben die Ergebnisse dieser Beobachtungen am besten in Form von Kurven wieder und beginnen dabei mit dem Icterus simplex. Ganz schwere Erkrankungen mit Übergang in subakute oder gar akute gelbe Leberatrophie haben wir in unserer Beobachtung nicht gehabt. Auch konnten die Messungen selten gleich zu Beginn der Krankheit ausgeführt werden, weil die Patienten meist schon mit vollausgebildetem Ikterus zu uns kamen. Entsprechend dieser Tatsache fanden wir den K.o.D. fast immer schon bei der ersten Messung herabgesetzt.

4. H. F. *(Abb. 1).* Beginn der Erkrankung etwa 4 Wochen vor Krankenhausaufnahme mit Nesselfieber, das nach 3 Tagen wieder verschwunden war. Von da ab Mattigkeit und Schwächegefühl. Bei dauerndem Druckgefühl im rechten Oberbauch allmählich auftretende und langsam zunehmende Gelbsucht. Am 15. 6.

Aufnahme in unsere Klinik. Außer starker Gelbfärbung der Haut und der Skleren und Druckschmerz im rechten Oberbauch konnte kein besonderer körperlicher Befund erhoben werden. Im Urin war während der ganzen Zeit Bilirubin stark positiv, Urobilinogen schwach positiv. Entsprechend auch im Stuhl die Gallenfarbstoffe chemisch nachweisbar. Die Blutkörperchensenkungszeit, die zu Beginn noch 24 Stunden nach *Linzenmeier* betrug, erreichte auf der Höhe der Krankheit Werte bis zu 45 Min., um dann bei Abklingen des Ikterus wieder auf 4 Stunden zu steigen. Der Bilirubingehalt im Serum, den wir mit der Schätzungsmethode von Bakaltschuk bestimmt hatten, erreichte an dem Tage, an dem die Kurve des K.o.D. an ihrem Minimum angelangt war, mit 40 mg-% sein Maximum, um von da ab langsam, aber stetig abzufallen. Bei der Entlassung Ikterus vollkommen abgeklungen.

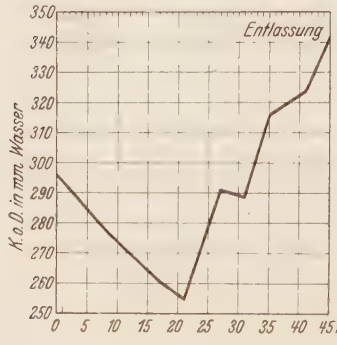

Abb. 1 (H.F.).

Der *K.o.D.*, der bei der ersten Messung schon leicht unternormale Werte gezeigt hatte, war *auf der Höhe der Erkrankung ausgesprochen herabgesetzt*, um *nach vollständiger Ausheilung normale Werte* zu erreichen.

5. M. B. *(Abb. 2)*. Pat. sucht unsere Klinik auf, nachdem 8 Tage vorher ohne andere Symptome Gelbsucht aufgetreten war. Im Laufe der Zeit bildete sich eine vollständige Sperre für die Gallenfarbstoffe aus. Da diese Sperre fast 4 Wochen lang anhielt, war der Bilirubingehalt des Serums bis auf 80 mg-% (nach *Bakaltschuk*) angestiegen. Die Differentialdiagnose schwankte anfangs zwischen Icterus simplex und Carcinommetastasen in der Leber, da vor 5 Jahren wegen einer kleinen Krebsgeschwulst eine Mammaamputation vorgenommen werden mußte. Der spätere Verlauf entschied zugunsten der Diagnose Icterus simplex. Patientin konnte nach 8wöchiger Behandlung in gutem Gesundheitszustand unsere Klinik verlassen *(Abb. 2)*.

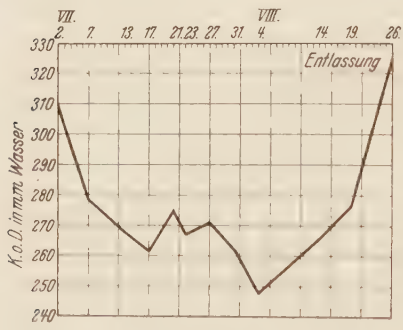

Abb. 2 (M. B.).

Abb. 2 zeigt ein ganz besonders schönes Beispiel für die Abhängigkeit des K.o.D. von der Leberfunktion: Absinken bei zunehmender Leberschädigung zu Beginn der Erkrankung, ähnlich wie wir es weiter unten bei vollständigen Choledochusverschlüssen sehen werden. Auf der Höhe der Erkrankung stark erniedrigt, aber leicht schwankend. Nach Aufhebung der Lebersperre bei rasch abnehmendem Bilirubingehalt des Serums steiler Anstieg bis zu fast normalen Werten.

Die übrigen Beobachtungen von Icterus simplex, von denen Einzelwerte des K.o.D. in unserer Tabelle 2 angeführt sind, waren nur kurze Zeit in unserer Behandlung. Es handelte sich meist um leichtere Grade der Erkrankung, oder um Fälle, die bereits im Stadium der Besserung zu uns kamen. Da wir bei ihnen immer nur ganz wenige Messungen vornehmen konnten, ist uns eine kurvenmäßige Darstellung derselben nicht möglich. Jedoch zeigten auch diese wenigen Messungen *Herab-*

setzung des K.o.D. bei längerem Bestehen des Leberschadens und Zunahme bei klinischer Besserung.

Bei der *dritten Gruppe von Leberschädigungen* liegt die auslösende Ursache *extrahepatisch*. Es handelt sich hierbei um den *Verschluß des Ductus choledochus* durch einen Stein oder durch eine bösartige Geschwulst. Letztere kann natürlich auch genau so gut den Ductus hepaticus verschließen. Die eintretende Gallenstauung pflanzt sich weiter intrahepatisch fort in die feinsten Gallengänge und bis an die funktionierenden Leberzellen, wo sie durch Druck eine Schädigung derselben bewirkt. Wird diese Stauung nicht rechtzeitig beseitigt, so kann, oft erst nach Monaten, eine irreversible Leberschädigung im Sinne einer cholostatischen Lebercirrhose eintreten. Aus diesem Grunde fordern auch die meisten Kliniker, daß ein eingeklemmter Stein spätestens 3 bis 4 Wochen nach der Einklemmung chirurgisch zu entfernen sei. Es liegt aber auf der Hand, daß auch eine nur kurz dauernde Cholostase während ihres Bestehens eine Funktionsstörung des Leberparenchyms zur Folge haben muß. Wir haben in der Einleitung mitgeteilt, daß mehrere Forscher nach Unterbindungen des Ductus choledochus in jedem Falle eine Verminderung der Albumine gefunden haben. Wir haben weiterhin der Vermutung Ausdruck gegeben, daß als dessen Folge eine Herabsetzung des K.o.D. zustande kommen müßte. Unsere Untersuchungen an Kranken mit Choledochusverschlüssen haben dieser Vermutung recht gegeben. In den Fällen, in denen die Steineinklemmung sich während unserer Beobachtung vollzog, konnten wir die Feststellung machen, daß der *K.o.D. schon wenige Tage darauf mit einer Senkung reagierte*. Diese Abnahme des K.o.D. verlief niemals geradlinig, sondern stets in Kurvenform, die anfangs steil, später immer flacher wurde. Meistens löste sich nach einiger Zeit der Steinverschluß, worauf kurze Zeit später stets ein Anstieg bis zu fast normalen Werten beobachtet wurde. In 2 Fällen, in denen ein Verschluß des Ductus hepaticus durch ein Carcinom der Gallenblase jede Therapie nutzlos machte, trat kurz vor dem Tode eine erneute starke Senkung des K.o.D. auf, wobei extrem niedrige Werte erreicht wurden. Die folgenden Kurven sollen die von uns beobachteten Fälle veranschaulichen.

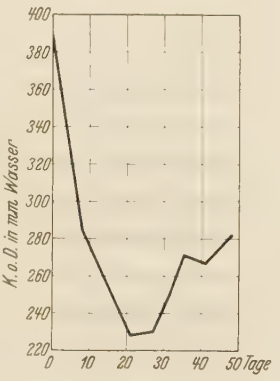

Abb. 3 (M. G.).

6. M. G. *(Abb. 3)*. Krankenhausaufnahme wegen in letzter Zeit aufgetretener Schmerzen im rechten Oberbauch. Es besteht Subikterus der Skleren. Leber deutlich vergrößert zu tasten. Gallenblasengegend sehr druckempfindlich. Nach anfänglicher Besserung am 15. 6. Kolikanfall. Schon am nächsten Tage wird der Choledochusverschluß offenbar: entfärbte Stühle. Zunehmender Ikterus. Urin und Stuhlbefund lassen auf vollständigen Verschluß schließen. Wiederholte Versuche, den Stein mit Duodenalspülungen, Ölkuren und

Hypophysin weiterzutreiben, bleiben zunächst ohne Erfolg. Erst am 5. 7. kurz nach einer erneuten Ölkur mit Hypophysin plötzlich normal gefärbter Stuhl. Von da ab langsame, aber stetige Besserung. Bei der Entlassung am 6. 8. immer noch Subikterus der Skleren und leichte Vergrößerung der Leber.

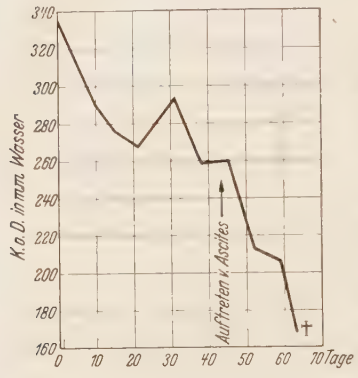

Abb. 4 (O. B.).

7. O. B. *(Abb. 4)*. Es handelt sich um ein *kleines Carcinom des Ductus cysticus*, das den *Ductus hepaticus vollständig umwachsen* hatte. Beginn der Krankheit etwa 10 Tage vor Krankenhausaufnahme. Zunehmende Gelbsucht mit Druck im Oberbauch rechts, der sich nach fetten Mahlzeiten bis zu Schmerzen steigert. Niemals typische Kolikanfälle. Bei der Aufnahme besteht mäßige Gelbsucht. Urinbefund spricht für unvollständigen Verschluß. Leber überragt den Rippenbogen um etwa 2 Querfinger, ist glatt mit stumpfem Rand. Druckschmerz in der Gegend der Gallenblase. Im weiteren Verlaufe bildet sich ein kompletter Verschluß aus, der nur einmal für wenige Tage gelöst wurde. Bei zunehmendem Verfall sehr starkes Absinken des K.o.D. Es tritt erst Ascites und kurze Zeit später Ödem der unteren Körperhälfte auf.

3 Monate nach Beginn der Gelbsucht *Exitus letalis*. Bei der Autopsie der oben geschilderte Befund. Für Ascites und Ödeme kann außer der sehr starken Herabsetzung des K.o.D. keine weitere Ursache gefunden werden (vgl. Abb. 4).

8. H. B. *(Abb. 5)*. Hier entstand der vollkommene Choledochusverschluß durch ein Carcinom des Pankreaskopfes. Da Patient schon zu Hause längere Zeit krank war, ergab bereits die erste Messung eine *beträchtliche Herabsetzung des K.o.D.*, die während unserer Beobachtung weitere Fortschritte machte. Erst als die Passage wahrscheinlich durch Zerfall der Geschwulst teilweise wieder frei wurde, trat nicht nur keine weitere Senkung des K.o.D. auf, sondern sogar ein leichtes Ansteigen desselben. Auch in diesem Falle traten Ascites und Ödeme auf, die wiederum als Folge des sehr stark erniedrigten K.o.D. angesehen werden müssen. Leider mußte die Beobachtung vorzeitig unterbrochen werden, da H. B. aus äußeren Gründen entlassen werden mußte. In der nebenstehenden Abb. 5 die kurvenmäßige Darstellung des Falles.

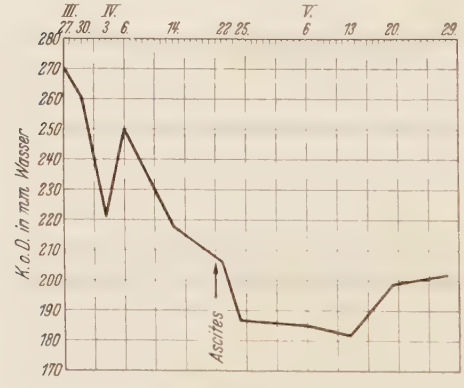

Abb. 5 (H. B.).

Diese engen Beziehungen zwischen der Funktion der Leber und dem K.o.D. des Serums haben wir in mehreren anderen Fällen ebenfalls beobachtet. Da die betreffenden Patienten jedoch nicht lange in unserer Behandlung waren, und wir infolgedessen nur einige wenige Messungen vornehmen konnten, verzichten wir auf eine kurvenmäßige Darstellung

der Ergebnisse. Wir geben statt dessen ganz kurz in Tabellenform die notwendigsten Daten (vgl. *Tabelle 6*).

Tabelle 6.

Name	Datum	K.o. D. in mm	Bemerkungen
W. R.	17. 7.	280	Kompletter Verschluß durch ein Carcinom der Gallenblase
W. R.	23. 7.	266	Kompletter Verschluß durch ein Carcinom der Gallenblase
W. R.	27. 7.	254	Kompletter Verschluß durch ein Carcinom der Gallenblase
W. R.	30. 7.	225	Rapider Kräfteverfall. Exitus letalis
M. S.	27. 7.	228	Kompletter Verschluß. Cholangitis
M. S.	31. 7.	201	Verschlechterung des klinischen Bildes
M. S.	7. 8.	157	Verschlechterung des klinischen Bildes
R. G.	27. 5.	354	Wenige Tage nach Kolikanfall
R. G.	3. 6.	321	Kompletter Verschluß
R. G.	8. 6.	326	Passage wieder frei
R. G.	18. 6.	328	Klinisch langsame Besserung

Bei Fall 1 in Tabelle 6, W. R., handelt es sich um einen Mann, der mit der Diagnose Gallenblasencarcinom in hoffnungslosem Zustande in unsere Behandlung kam. Es bestand kompletter Verschluß. Bei rapidem Verfall in etwa 14 Tagen Exitus letalis.

Fall 2 der Tabelle 6, M. S., suchte unsere Klinik auf mit vollkommenem Choledochusverschluß und Schüttelfrösten. Die Krankheit bestand schon seit mehreren Wochen. Ein operativer Eingriff wurde von der Patientin ganz entschieden abgelehnt. Deshalb nach kurzer, ergebnisloser Behandlung Entlassung auf eigenen Wunsch.

Fall 3, Tabelle 6, R. G. Seit etwa 4 Wochen Kolikanfälle und Subikterus. Am 18. 5. erneut Kolikanfall, darauf vollständiger Choledochusverschluß. Nach einiger Zeit im Anschluß an Ölkur wieder Freiwerden der Passage. Am 18. 6. noch ikterisch auf eigenen Wunsch entlassen.

In vielen anderen Fällen mußten wir uns mit einer einzigen Messung begnügen, deren Resultate bereits in Tabelle 2 enthalten sind.

Wir haben nun gesehen, daß Stauung in den Gallengängen von einem Absinken des K.o.D. beantwortet wird. Es erhebt sich die *Frage*, inwieweit ein Druck auf die Leberzellen, der auf diese durch *Blutstauung* ausgeübt wird, dieselbe Wirkung hat. Es ist da besonders an Kreislaufinsuffizienzen mit Versagen des rechten Herzens zu denken. Die starke Leberstauung muß natürlich zu einer Funktionsstörung führen, und diese wiederum, wie wir durch unsere Untersuchungen zeigen konnten, zum Absinken des K.o.D.

Tatsächlich ist wohl von fast allen Untersuchern festgestellt worden, daß *bei Kreislaufinsuffizienzen* mit pathologischen Wasseransammlungen im Gewebe eine *teilweise recht beträchtliche Verminderung des K.o.D.* zu finden ist (*Achard, Grigaut* und *Codounis, E. Barath* und *H. Elias, E. Kylin, P. Govaerts, G. Pellegrini* und *Pelli, P. Meyer, H. A. Oelkers, Rusznyak* u. a.). *P. Iversen* und *F. Nakazawa* führten diese Herabsetzung des K.o.D. auf Verarmung des Serums an feinstdispersem, d. h. aktivstem Albumin durch Stasenalbuminurie zurück. Zugleich geben sie aber der Vermutung Ausdruck, daß dieser Eiweißverlust bei Kreislaufinsuffizienzen nicht hinreichend ersetzt werden könne, da die Leber durch Stauung geschädigt sei. Die Ergebnisse unserer Untersuchungen an Patienten mit Leber-

schädigungen verschiedenster Ätiologie sprechen im Sinne einer Bestätigung dieser Vermutung.

Da nun bei der Kreislaufinsuffizienz der hydrostatische Druck in den Capillaren immer erhöht ist, ist das Gleichgewicht zwischen diesem und dem K.o.D. des Serums schon sehr frühzeitig gestört. Es genügt daher häufig eine nur sehr geringe Erniedrigung des K.o. D., damit es nach der Theorie von *H. Schade* zu einer Filtration des Wassers in die Gewebe kommt. Bei vielen Leberkrankheiten ist zwar durch Einengung des Portalkreislaufes in den betreffenden Bezirken eine Erhöhung des Capillardrucks vorhanden, die aber durch Ausbildung des Kollateralkreislaufes wohl nie so hohe Grade erreicht wie bei der Kreislaufinsuffizienz. Daher wird das Auftreten von pathologischen Wasseransammlungen in Form von Ascites und Ödemen bei Leberschädigungen nur bei ganz extremen Erniedrigungen des K.o.D. beobachtet. Es sind allerdings die beiden oben angeführten Faktoren sicher nicht die einzigen, die bei der Genese der Ödeme eine Rolle spielen. In letzter Zeit wird besonders der Anwesenheit des Kochsalzes bei der Ödemgenese erneut eine erhöhte Bedeutung beigemessen. Besonders *Kylin* weist darauf hin, daß ohne Kochsalz auch bei hochgradigsten Senkungen des K.o.D. keine Ödeme auftreten. Auch wir sahen in einem Falle von Lebercirrhose trotz einer Erniedrigung des K.o.D. bis auf 150 mm vollkommenes Verschwinden der Ödeme bei Behandlung mit der praktisch kochsalzfreien Obstsaftdiät (vgl. Fall 1, S. 342).

Über die Bedeutung der Messung des K.o.D. für die Klinik der Leberkrankheiten können wir noch keine Angaben machen, da die Zahl der von uns untersuchten Fälle dazu nicht ausreicht. In diagnostischer Hinsicht kann ihr wohl keine große Bedeutung beigemessen werden, weil einerseits die Senkung des K.o.D. für Leberkrankheiten nicht spezifisch ist, andererseits aber die bisher bekannten Methoden zur Feststellung von Leberleiden absolut ausreichen. Hingegen könnten vielleicht zur Beurteilung der Prognose, besonders der präcirrhotischen Zustände, fortlaufende Messungen zu einer wertvollen Bereicherung der Methodik werden. Es müßten dazu in weiteren Untersuchungen Vergleiche mit den bisher bekannten Leberfunktionsprüfungen angestellt, und auf diese Weise der Wert der Methode für die Prognosestellung eindeutig festgelegt werden.

Zusammenfassung.

1. Es werden die neuesten Untersuchungen über das Verhalten der Serumeiweißkörper bei Schädigungen der Leber besprochen. Dabei wird die Feststellung gemacht, daß alle Autoren übereinstimmend bei Leberschädigungen eine Abnahme der Albumine und damit ein Absinken des Albumin-Globulin-Quotienten gefunden haben.

2. Es wird an Hand von klinischen Untersuchungen gezeigt, daß der kolloidosmotische Druck (K.o.D.) im Serum bei Kranken mit einer

klinisch offensichtlichen Parenchymschädigung der Leber gegenüber der Norm stets erniedrigt gefunden wird.

a) Die niedrigsten Werte werden bei Lebercirrhosen gefunden. Bei Lebercirrhosen mit Ascites und Ödemen liegen die Werte noch tiefer als bei solchen ohne pathologische Wasseransammlungen.

b) Bei reversiblen Leberschädigungen wurde in allen Fällen Absinken des K.o.D. mit zunehmender Schädigung und Ansteigen bei klinischer Besserung beobachtet.

3. Es wird wahrscheinlich gemacht, daß die Erniedrigung des K.o.D., die bei der Kreislaufinsuffizienz gefunden wird, durch eine Schädigung der Leber infolge Stauung entsteht.

Schrifttum.

Achard, Ch., A. Grigaut et *A. Codounis:* Bull. Soc. Chim. biol. Paris **12**, 417 (1930). — *Barath, E.:* Z. klin. Med. **114** (1930). — *Cionini, A.:* Arch. Sci. med. **57** (1933). — *Farkas, G. v.:* Z. exper. Med. **50**, 410 (1926); **97** (1935). — *Fiessinger, Noël* et *St. Gothié:* C. r. Soc. Biol. Paris **112** (1933). — *Govaerts, P.:* Bull. Acad. Méd. Belg. **7**, 356 (1927). — *Henriques, V.* u. *U. Claussen:* Biochem. Z. **254** (1932). — *Iversen, P.* u. *F. Nakazawa:* Biochem. Z. **191** (1927). — *Krogh, A.* u. *F. Nakazawa:* Biochem. Z. **188** (1927). — *Kylin, E.:* Z. exper. Med. **68**, 746 (1929); **70** (1930); **77** (1931). — Z. klin. Med. **114** (1930). — Klin. Wschr. **1931 II**, 1351. — Verh. Ges. inn. Med., 45. Kongr. Wiesbaden **1933**. — *Maggio, Michele:* Clin. med. Gen. **1934**. — *Malkin, S. J.:* Klin. Wschr. **1931 II**, 1669. — *Meyer, P.:* Z. klin. Med. **115** (1931). — Erg. Physiol. **34** (1932). — *Pellegrini, G.:* Boll. Soc. med.-chir. Pavia **1928**, H. 4. — Arch. Path. e Clin. med. **9**, H. 3 (1930). — Riforma med. **46**, No 39 (1930). — *Pellegrini, G.* ed *E. Pelli:* Boll. Soc. med.-chir. Pavia **1931**, H. 5. — *Pennetti, G.:* Riforma med. **1935**. — *Oelkers, H. A.:* Z. klin. Med. **115**, 854 (1931). — *Raffaele, M.:* Arch. Farmacol. sper. **33** (1934). — *Richter, R.:* Noch unveröffentlicht. — *Rusznyak, St.:* Z. exper. Med. **41** (1924). — *Schade, H.* u. *F. Claussen:* Z. klin. Med. **100** (1924). — *Sörensen, S. P. L.:* Proteins. New York 1925. — *Storz, H.* u. *H. Schlungbaum:* Z. klin. Med. **124**, 518 (1933). — *Takashata, K.:* Mitt. med. Akad. Kioto **6**. — *Verney, E. B.:* J. of Physiol. **61** (1926).

Lebenslauf.

Ich, *Valentin Kellermann*, bin am 7. November 1907 in Moskau (Rußland) als Sohn des reichsdeutschen Kaufmanns Viktor Kellermann und dessen Frau Marie, geb. Schaefer, geboren. Als Sohn deutscher Eltern war ich in Rußland während des Krieges zum Schulbesuch nicht zugelassen. Nach meiner Ankunft in Deutschland im Frühling 1920 besuchte ich die Goetheschule (Reform-Real-Gymnasium) in Berlin, wo ich im März 1928 das Reifezeugnis erwarb. Im Anschluß daran widmete ich mich dem Studium der Medizin an der Universität Berlin, wo ich nach 5 Semestern die ärztliche Vorprüfung, und nach 11 Semestern im Mai 1934 das Staatsexamen bestand. Die Medizinalpraktikantenzeit verbrachte ich am Martin Luther-Krankenhaus in Berlin. Seitdem bin ich dort als Volontärarzt auf der inneren Abteilung tätig.